

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen
Volume **1**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

La radioterapia estereotáctica fraccionada o la radioterapia estereotáctica en dosis única (radiocirugía) en el tratamiento de los adenomas de la hipófisis

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com



La radioterapia estereotáctica fraccionada o la radioterapia estereotáctica en dosis única (radiocirugía) en el tratamiento de los adenomas de la hipófisis

Mauricio García Sainz*

Resumen

Los tumores de la hipófisis forman un conjunto diverso de tipos patológicos que causan cuadros clínicos neurológicos, endocrinológicos o mixtos. La radioterapia estereotáctica expone con precisión un pequeño volumen blanco de tejido patológico, a una dosis alta de radiación ionizante, con protección del tejido normal adyacente. Puede administrarse con rayos gamma de ^{60}Co o con fotones generados por aceleradores lineales, en una dosis única (REDU) o en dosis fraccionadas (REDF). Las indicaciones de la radioterapia estereotáctica son múltiples, adyuvante de la cirugía, complementaria de la cirugía, primaria, paliativa y en los adenomas productores de prolactina. La planeación de la radioterapia estereotáctica es un procedimiento complejo que requiere un estricto control de calidad en todos sus pasos. Las dosis que se prescriben son específicas para cada técnica. En los adenomas de la hipófisis con actividad funcional los criterios de curación son estrictos. La cirugía ofrece los mejores resultados desde el periodo postoperatorio. La curación después de la radioterapia estereotáctica tarda desde 18 meses hasta 6 años, durante este tiempo se requiere tratamiento médico. La tasa de curación es de 67%. En los adenomas con efecto de masa la descompresión quirúrgica mejora los síntomas en pocos meses, pero entre el 30% y el 50% de los pacientes tienen recurrencia tardía. La combinación de cirugía con radioterapia estereotáctica disminuye la tasa de recurrencias al 10%, con una tasa de control de 75% a 5 años, con una tasa de recurrencias del 10 a 20% en el mismo periodo. Al comparar la REDU con la REDF se encuentra que las pruebas estadísticas actuales del efecto terapéutico y de las complicaciones de la REDU son poco confiables. La REDU tie-

Summary

Pituitary tumors have different pathologic types that cause neurologic, endocrine, or mixed clinical manifestations. Stereotactic radiotherapy delivers with precision a high dose of ionizing radiation to a small target volume of pathologic tissue while protecting the neighboring normal tissues. It can be delivered with ^{60}Co gamma rays or with photons from a linear accelerator, in one dose (ODSR) or in fractionate doses (FDSR). Stereotactic radiotherapy is prescribed as an adjuvant to surgery, complementary to surgery, primary palliative, and in prolactin-producing adenomas. Planning stereotactic radiotherapy is a complex procedure that requires strict quality control in all stages. The administered doses are specific for each technique. In functioning adenomas criteria to accept a cure are strict. Surgery offers the best results in the short term. After stereotactic radiotherapy, cure is delayed from 18 months to 6 years; medical treatment is needed throughout this time. Rate of cure is 67%. In adenomas with mass effect, surgical decompression improves symptoms in a few months, but 30 to 50% of patients have recurrences. Administering stereotactic radiotherapy after surgery diminishes recurrences to 10%, with a 75% control rate at 5 years and 10 to 20% of recurrences over the same period. When comparing ODSR with FDSR, it is found that at present statistical evidence for therapeutic effect and complications and sequels of ODSR is not reliable. ODSR has an advantage in stabilizing functioning adenomas in the short term. There are no long-term results comparing ODSR with FDSR. Based on present-day results, it is rather improbable that ODSR will surpass FDSR results after 10 years. Stereotactic radiotherapy late complications, and sequels are usually permanent and require treatment or reha-

* Departamento de Radioterapia. Hospital Ángeles de las Lomas.

Correspondencia:

Mauricio García Sainz

Departamento de Radioterapia, Hospital Ángeles de las Lomas, Vialidad de la Barranca sin número, Huixquilucan, Edo. Mex.
Correo electrónico: mgarciasainz@aol.com

Aceptado: 14-05-2003.

ne ventaja en la estabilización a corto plazo de adenomas con actividad funcional. No hay resultados terapéuticos a largo plazo comparando entre sí las dos dosificaciones. En base a los resultados conocidos es poco probable que la REDU supere los resultados de la REDF a más de 10 años. Las complicaciones y secuelas tardías de la radioterapia estereotáctica son por lo general permanentes y requieren tratamiento o rehabilitación. Están en relación con la dosis/volumen de tejidos y órganos radiados. La frecuencia de lesiones neurológicas con REDU es más alta que con REDF. El riesgo de causar secuelas endocrinas también es mayor con REDU que con REDF. Es necesario hacer investigaciones clínicas prospectivas bien diseñadas para conocer el valor relativo de cada modalidad de radioterapia estereotáctica en el tratamiento de los adenomas de la hipófisis.

Palabras clave: Adenomas de la hipófisis, radioterapia estereotáctica, dosis única (radiocirugía), dosis fraccionada.

bilitation. Risk of complications and sequels is related to dose/volume of tissues and organs exposed. Frequency of neurologic lesions is higher with ODSR than with FDSR. Risk of developing endocrine sequels is also higher with ODSR than with FDSR. There is a need to carry on well-designed prospective clinical research to know the relative value of each modality of stereotactic radiotherapy in treatment of pituitary adenomas.

Key words: Pituitary adenomas, stereotactic radiotherapy, one-dose (radiosurgery), fractional dose.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la hipófisis con efecto de masa causando compresión de las vías ópticas con o sin erosiones óseas constituyen aproximadamente el 10% de los tumores intracraneales, pero la frecuencia de los pequeños adenomas con actividad hormonal es mayor.

Los tumores de la hipófisis forman un grupo continuo desde los microadenomas sin actividad funcional que no requieren tratamiento, pasando por los microadenomas con actividad funcional que requieren tratamiento médico, hasta los macroadenomas agresivos, sin función hormonal, pero con efecto de masa sobre el quiasma óptico y erosiones de la silla turca en los que está indicada la cirugía transesfenoidal, con radioterapia adyuvante o la radioterapia de primera intención.

Esta diversidad de cuadros clínicos y de indicaciones fundamenta la necesidad de individualizar con cuidado aquel tratamiento que ofrezca a cada paciente la opción terapéutica con mayor probabilidad de obtener resultados óptimos, que son según el caso detener y si es posible revertir el daño neurológico, detener las erosiones óseas y corregir las deficiencias hormonales o normalizar la producción elevada de hormonas.¹

De los adenomas que requieren tratamiento, aproximadamente el 30 al 40% no son secretores y el 60% son secretores.^{1,2}

En esta revisión se tratará de la radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) y la radioterapia estereotáctica a dosis única llamada radiocirugía (REDU), que son

dos opciones terapéuticas indicadas en el tratamiento de un grupo seleccionado de adenomas de la hipófisis, se hará énfasis en sus indicaciones y en sus resultados.

En el caso de los adenomas de la hipófisis, el patrón de comparación de la radioterapia estereotáctica en sus dos protracciones es la cirugía, ya que ésta es el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los casos.

Definición

La radioterapia estereotáctica es un desarrollo técnico, biológico y conceptual que consiste en la exposición precisa de un pequeño volumen-blanco de tejido patológico a una dosis alta de radiación ionizante, con protección del tejido normal adyacente.

Puede administrarse con rayos gamma de ^{60}Co (Gamma knife) o con fotones generados por aceleradores lineales en una dosis única (REDU), llamada radiocirugía,³ o en dosis fraccionadas (REDF).

Indicaciones

Las indicaciones más frecuentes de la radioterapia estereotáctica tanto REDU como REDF son:

- Adyuvante de la hipofisección para disminuir el riesgo de recurrencia,⁴ cuando hay tumor residual progresivo demostrado por una RMN que identifica adenomas “agresivos” con erosión de la silla turca, invasión del seno cavernoso, del seno esfenoidal o de otras

- estructuras extraselares,⁵ o cuando hay después de la hipofisección marcadores funcionales hormonales o inmunohistoquímicos que indican hiperpituitarismo o riesgo de su desarrollo futuro.^{6,7}
- Complementaria de la cirugía cuando las complicaciones transoperatorias impiden la terminación del acto quirúrgico.
 - Primaria en casos inoperables, cuando la hipofisección es de alto riesgo por la edad o las condiciones médicas del paciente o cuando el paciente no acepte la cirugía. Cuando hay lesión de las vías ópticas por efecto de masa está indicada la REDF.
 - Paliativa después de la hipofisección cuando hay recurrencia tumoral con lesión neurológica.
 - En adenomas productores de prolactina que no responden al tratamiento médico con un agonista de la dopamina o cuando después de un periodo de control del crecimiento, al suspenderlo hay recurrencia, generalmente con evolución rápida.^{2,8}

Planeación del tratamiento

Es un procedimiento complejo que requiere un estricto control de calidad en todos sus pasos.

- En el caso de la REDU se coloca en la cabeza del paciente, alguna de las modificaciones del marco cefálico de Brown-Roberts-Wells (BRW) compatibles con los equipos de TAC o de RMN disponibles. En el caso de la REDF la inmovilización se hace con un marco no invasor del tipo Gill-Thomas-Cosman (GTC) o con una mascarilla termoplástica, para poder administrar el número necesario de sesiones. Estos dispositivos tienen la triple función de fijar al paciente, servir de referencia para localizar la lesión y las estructuras vecinas y para alinear las coordenadas del equipo de tratamiento.
- Con las imágenes de la TAC, de la RMN o bien con la fusión de ambas se hace la localización y la medición estereotáctica del volumen blanco y del volumen por tratar, que incluye las estructuras y órganos vecinos en riesgo de sufrir lesión, que en el caso de la hipófisis son el quiasma óptico y el hipotálamo. Los voxels de las imágenes de 1 mm³ se transmiten a la computadora dedicada a la planeación.
- Se localizan el o los isocentros que serán punto de convergencia de los haces de radiación. Cuando el volumen blanco es esférico se usan por lo general varios arcos concéntricos con un isocentro, cuando el volumen blanco es irregular se usan varios isocentros. Hay opciones especiales para ajustar la dosis al volumen blanco seleccionado.

- Con los programas de cómputo dedicados a estas técnicas se hace al cálculo tridimensional de las superficies de isodosis y los histogramas de las dosis que reciben el volumen blanco y los volúmenes por tratar en riesgo de lesión.
- Se verifican todas las coordenadas del plan de tratamiento.⁹⁻¹¹

Prescripción de la dosis

En la radiocirugía (REDU) con rayos gamma o con fotones de 4 a 6 MeV de energía, se administran de 18 a 25 Gy en una sola exposición a un volumen blanco menor de 2 cm³ (1.5 cm de diámetro) contenido dentro de la superficie de isodosis de referencia, guardando una distancia de 5 mm del quiasma óptico y del hipotálamo para mantener la dosis que reciben estos órganos por abajo de la dosis de tolerancia de 12 Gy.

En la radioterapia fraccionada convencional con fotones de 6 MeV de energía, el tratamiento tipo es de 25 fracciones de 1.8 Gy para administrar una dosis total de 45 Gy al volumen blanco,¹ en la radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) es posible aumentar la dosis a 30 fracciones de 1.8 Gy para administrar a una dosis total de 54 Gy al volumen blanco contenido dentro de la superficie de isodosis de referencia.²

Una técnica en etapa de investigación es la hipofisección con protones mediante el efecto pico de Bragg, hasta el momento no se ha demostrado que los beneficios clínicos que ofrece este tratamiento justifiquen su alto costo.^{11,12}

Resultados en los adenomas con actividad funcional

Los criterios de control de los adenomas funcionantes se han hecho más estrictos, de manera que para aceptar la curación de los pacientes, los niveles de hormonas deben normalizarse sin necesidad de tratamiento médico. En la acromegalia la hormona de crecimiento es de 2 ng/mL después de estimulación con glucosa.^{6,17} En la enfermedad de Cushing el cortisol se eleva a > 150 nmol/L.¹⁷ En los prolactinomas la corrección de la hiperprolactinemia sin crecimiento del tumor.¹⁷ Es permisible hablar de control estable cuando no hay incremento de la producción de hormonas, pero se requiere tratamiento médico.

La hipofisección quirúrgica es el único tratamiento que normaliza la función de la hipófisis en el postoperatorio inmediato con tasas del 75 al 80% de curación.^{8,9}

Después de la radioterapia convencional, la radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) y la radiocirugía (REDU) la normalización funcional tarda entre 18 meses y hasta 6 años, tanto en la acromegalia,¹³ como en la enfermedad de Cushing/síndrome de Nelson¹⁴ y en los

prolactinomas.^{2,8,15} En estos pacientes es necesario administrar tratamiento médico hasta que se normalizan los niveles hormonales.¹⁷ La tasa de curación a largo plazo, con los criterios estrictos anotados es de 67%.¹⁸

Resultados en los adenomas con efecto de masa sin actividad funcional

En los adenomas con efecto de masa, sin actividad secretora que lesionan las vías ópticas con o sin erosión ósea, la descompresión quirúrgica es también el tratamiento de elección con inicio de la mejoría de la agudeza y de los campos visuales en cuestión de días, seguida por una mejoría más lenta en el curso de unos 4 meses.¹⁹

Sin embargo, entre el 30% y el 50% de los pacientes tienen recurrencia, en ocasiones hasta 20 años después de la cirugía. La combinación de cirugía con radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) o la radiocirugía (REDU), disminuye la tasa de recurrencias al 10%, con una tasa de control de 75% a 5 años con una tasa de recurrencia del 10 a 20% en el mismo tiempo.⁴

Resultados comparados entre la radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) y la radiocirugía (REDU)

Las pruebas estadísticas actuales del efecto terapéutico y de las complicaciones de la radiocirugía (REDU) son poco confiables.²¹ Con las debidas reservas se anotan estos resultados.

En los adenomas con actividad funcional la radiocirugía (REDU) muestra ventaja en cuanto a que un porcentaje más alto de pacientes se estabiliza en los primeros 2 años postratamiento.²⁰ No es posible todavía presentar resultados de la REDU a largo plazo.²¹

En los adenomas con efecto de masa la radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) satisface el criterio de éxito terapéutico en el 95% de los adenomas que permanecen sin crecimiento a los 10 años y en el 88% a los 20 años, en tanto que el 97% de los pacientes tratados con radiocirugía REDU están estables a los 2 años de observación. Tampoco es posible presentar ahora resultados a largo plazo de la radiocirugía.¹⁷

En ambos casos hay pruebas clínicas y estadísticas de que es muy difícil que la REDU supere los resultados de la REDF a 10 y 20 años después del tratamiento, pero no ha habido decisión ni tiempo para hacer ensayos clínicos comparativos válidos.²¹⁻²³

El tratamiento de los adenomas que ya han lesionado las vías ópticas por efecto de masa, requiere radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) ya que el riesgo de lesionar el quiasma o los nervios ópticos con radiocirugía

(REDU) es más alto. En la serie de 411 pacientes del Royal Marsden Hospital tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) hubo mejoría en el 55% de los casos y deterioro sólo en el 0.5%.¹⁷ Cuando hay lesión óptica preexistente el deterioro de la visión después de radiocirugía (REDU) es del 4.6%.

Complicaciones y secuelas

Las complicaciones y secuelas tardías de la radiocirugía (REDU) y de la radioterapia fraccionada estereotáctica (REDF) son por lo general permanentes y requieren tratamiento o rehabilitación.

En todas las estructuras del sistema nervioso central la radiosensibilidad específica depende de los tejidos expuestos, siendo los más sensibles la oligodendroglía y el endotelio vascular.

En el caso de los adenomas de la hipófisis, los órganos críticos para que se generen secuelas neurológicas permanentes son el quiasma óptico, los nervios ópticos y los lóbulos temporales. El hipotálamo es el órgano crítico para la generación de secuelas hormonales permanentes.

En la REDF el riesgo de complicaciones depende de la magnitud de la dosis administrada en cada fracción y de la dosis total. En la REDU este riesgo depende de la tasa de dosis y de la dosis total. En las dos técnicas de tratamiento el riesgo está en relación con la dosis/volumen-blanco y la dosis/volumen tratado.^{5,20}

La frecuencia de lesiones neurológicas de las vías ópticas con radiocirugía (REDU) llegó a ser antes de 1995 hasta del 24%²⁴ pero con una mejor definición del volumen-blanco y una reducción de la dosis al quiasma óptico se ha logrado reducir a 3.4%.²⁰ Así mismo, las lesiones del lóbulo temporal se han reducido de 30% con equipos y técnicas obsoletas a 11% en la actualidad, con una alta probabilidad de ser evitadas casi por completo.¹⁹

Las secuelas endocrinas son disfunciones del eje hipotálamo-hipófisis con déficit de producción de hormonas que requiere terapia sustitutiva múltiple.¹⁸

La radioterapia fraccionada estereotáctica (REDF) genera las mismas secuelas neurológicas pero con una frecuencia significativamente menor. La frecuencia de secuelas endocrinas varía en las diferentes series publicadas pero en todo caso con la radiocirugía (REDU) hay un mayor riesgo de complicaciones.

CONCLUSIONES

- La cirugía es el tratamiento de elección para la descompresión de las vías ópticas y para la corrección rápida de las endocrinopatías hipofisiarias causadas por adenomas.

- La radiocirugía (REDU) es eficaz en el tratamiento de casos seleccionados de microadenomas y adenomas secretores de la hipófisis con volumen de menos de 2 cm³, con una respuesta hormonal más lenta que la de la cirugía, pero más rápida que la de la radioterapia fraccionada estereotáctica (REDF).
- La radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF) es más segura que la REDU en el tratamiento de los adenomas mayores de 2 cm³, con o sin actividad secretora, pero con riesgo de complicaciones neurológicas.
- Se puede afirmar que en el tratamiento de los adenomas de la hipófisis la radiocirugía (REDU) no superará los resultados terapéuticos a largo plazo obtenidos con la radioterapia estereotáctica fraccionada (REDF).
- Es necesario esperar los resultados terapéuticos a largo plazo de la radiocirugía (REDU) para establecer su relación riesgo/beneficio.
- Es necesario que se hagan investigaciones clínicas prospectivas bien diseñadas para conocer el valor relativo de las dos modalidades de radioterapia estereotáctica en el tratamiento de los adenomas de la hipófisis.

REFERENCIAS

1. Grossman AB, Plowman PN. Pituitary tumours. In: Price P, Sikora K, editors. *Treatment of cancer*. London: Chapman & Hall Medical; 1995: 391-402.
2. Williams J, et al. Stereotactic radiosurgery for Cushing's disease and prolactinoma. *J Radiosurg* 1999; 2: 23-29.
3. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102: 316.
4. Marcou Y, Plowman PN. Stereotactic neurosurgery for pituitary adenomas. *TEM* 2000; 11: 132-137.
5. Acromegaly Therapy Consensus Development Panel. Consensus statement: Benefits versus risk of medical therapy for acromegaly. *Am J Med* 1994; 97: 468-473.
6. Plowman PN. Pituitary adenoma radiotherapy-when, who and how? *Clin Endocrinol* 1999; 51: 265-271.
7. Friedman WA, Buatti JM, Bova FL, Mendenhall WM. *Linac radiosurgery*. A practical guide. New York: Springer-Verlag; 1998: 5-47.
8. Theodorou K, Platoni K, Lefkopoulos D, Kappas C, Schlienger M, Dahl O. Dose-volume analysis of different stereotactic radiotherapy mono-isocentric techniques. *Acta Oncol* 2000; 39: 157-163.
9. Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PI, Line RW. The Mayo Clinic gamma knife experience: Indications and initial results. *May Clin Proc* 1999; 74: 5-13.
10. Kjellberg RN, Kliman B. Lifetime effectiveness. A system of therapy for pituitary adenomas emphasizing Bragg peak proton hypophysectomy. In: Linfoot JA. *Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumours*. New York: Raven Press; 1979: 269-286.
11. Cicarelli EC, Orsello SM, Plowman PN, et al. Prolonged lowering of growth hormone after radiotherapy in acromegalic patients followed over 15 years. In: Landolt AM, et al. *Advances in the biosciences*. Oxford UK: Pergamon Press; 1988: 260-272.
12. Howlett TA, Plowmann PN, Wass JAH, et al. Megavoltage radiotherapy in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long term follow-up. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 309-322.
13. Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, et al. The role of prophylactic pituitary radiotherapy in the long term outcome after adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 165-171.
14. Tsagarakis S, Grossman AB, Plowman PN, et al. Megavoltage radiotherapy in the management of prolactinomas: Long term follow-up. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 399-406.
15. Anderson JR, Antoun N, Burnet N, Chatterjee K, Edwards O, Pickard JD, Sarkies N, et al. Neurology of the pituitary gland. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 66: 703-721.
16. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 571-578.
17. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally active pituitary adenomas. *Radiother Oncol* 1996; 41: 45-53.
18. Brada M, Cruickshank G. Radiosurgery of brain tumours: triumph of marketing over evidence based medicine. *Br Med J* 1999; 318: 411-412.
19. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, et al. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 307-314.
20. Rocher FP, Sentenac I, Berger C, Marquis I, Romestaing P, Gerard JP. Stereotactic radiosurgery, the Lyon experience. *Acta Neurochir Wien* 1995; 63: 109-114.

